



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 40 38 203 A 1**

⑤① Int. Cl.⁵:
A 61 K 31/21
A 61 K 9/12

②① Aktenzeichen: P 40 38 203.6
②② Anmeldetag: 30. 11. 90
④③ Offenlegungstag: 4. 6. 92

DE 40 38 203 A 1

⑦① Anmelder:
Kali-Chemie Pharma GmbH, 3000 Hannover, DE

⑦② Erfinder:
Bonnacker, Ingo, 3250 Hameln, DE; Stemmler,
Berthold, 6832 Hockenheim, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Pharmazeutische Spray-Zubereitungen mit coronaraktiven Wirkstoffen

⑤⑦ Beschrieben werden pharmazeutische Spray-Zubereitungen, die einen coronaraktiven Wirkstoff aus der Gruppe der Nitrate, insbesondere Nitroglycerin, weiterhin Neutralöl, ggf. weitere in pharmazeutischen Spray-Zubereitungen übliche Hilfsstoffe und als einziges Treibgas 1,1,1,2-Tetrafluorethan (R134a) enthalten.

DE 40 38 203 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Spray-Zubereitungen mit coronaraktiven Wirkstoffen aus der Gruppe der Nitate, insbesondere Spray-Zubereitungen mit dem Wirkstoff Nitroglycerin.

Im Stand der Technik bekannte Spray-Zubereitungen von coronaraktiven Wirkstoffen aus der Gruppe der Nitate enthalten als wesentliche Bestandteile den Wirkstoff, einen Wirkstoffträger wie z. B. Neutralöl und/oder dickflüssige Paraffine (dickflüssiges, medizinisches Weißöl) und Treibmittel. Die Spray-Zubereitungen können ferner weitere in pharmazeutischen Spray-Zubereitungen übliche Hilfsstoffe, z. B. Aromen und Geschmacksstoffe, enthalten.

Die Qualität der pharmazeutischen Spray-Zubereitungen von coronaraktiven Wirkstoffen aus der Gruppe der Nitate wird hierbei nicht unerheblich durch die Art, die Zusammensetzung und die Menge des Treibmittels mitbestimmt. Beispielsweise wird durch das Treibmittel die Stabilität, insbesondere die Homogenität, und die Versprühbarkeit der Spray-Zubereitungen deutlich beeinflusst. So reicht z. B. im Stand der Technik die Verwendung nur eines einzigen Treibgases als Treibmittel in den Spray-Zubereitungen nicht aus, um den gewünschten Dampfdruck und die physikalische Stabilität der Spray-Zubereitung sicherzustellen. Vielmehr müssen als Treibmittel genau aufeinander abgestimmte Gemische von sogenannten hochsiedenden und sogenannten tiefsiedenden Treibgasen verwendet werden, damit die Anforderungen hinsichtlich des Dampfdruckes und der Stabilität erfüllt werden. In den genannten pharmazeutischen Spray-Zubereitungen werden als Treibmittelkomponenten häufig verflüssigte vollhalogenierte Fluorchlorkohlenwasserstoffe, wie insbesondere die Treibgase Trichlorfluormethan (R11), Dichlordifluormethan (R12) oder Tetrafluordichlorethan (R114) verwendet, da diese Treibgase sich durch besondere Eigenschaften, wie Nichtbrennbarkeit, chemische Inertheit und pharmakologische Unbedenklichkeit auszeichnen. Ein Beispiel für ein Stand der Technik bevorzugtes Treibmittel ist ein Gemisch aus den Treibgasen Tetrafluordichlorethan (R114) und Dichlordifluormethan (R12). Die Komponenten R114 und R12 werden im Treibmittel insbesondere im Gewichtsverhältnis von 3 : 2 zueinander eingesetzt. Aufgrund der umweltbeeinflussenden Eigenschaften dieser vollhalogenierten Fluorchlorkohlenwasserstoffe ist ein Ersatz dieser Treibgase durch andere medizinisch geeignete, aber ökologisch unbedenkliche Treibmittel wünschenswert.

Zwar werden im Stand der Technik auch bereits wasserstoffhaltige Fluorchlorkohlenwasserstoffe, wie insbesondere das 1,1,1,2-Tetrafluorethan (R134a) als Treibgas für medizinische Aerosol-Zubereitungen vorgeschlagen, doch aufgrund der schlechten Lösungseigenschaften des Tetrafluorethans R134a wird auch dieses alternative Treibgas nur im Gemisch mit bisher üblichen vollhalogenierten Fluorchlorkohlenwasserstoff-Treibgasen als Treibmittel in Betracht gezogen.

Die Spray-Zubereitungen des Standes der Technik sind somit insbesondere im Hinblick auf das Treibmittel verbesserungsbedürftig. Es bestand daher die Aufgabe, in dieser Hinsicht möglichst einfach aufgebaute Spray-Zubereitungen für coronaraktive Wirkstoffe aus der Gruppe der Nitate zur Verfügung zu stellen, die nur ein einziges, pharmakologisch und ökologisch unbedenkliches Treibgas in einem gemäßigten Mengenanteil in der Spray-Zubereitung enthalten.

Es wurde nunmehr gefunden, daß 1,1,1,2-Tetrafluorethan (R134a) als einziges Treibgas für pharmazeutische Spray-Zubereitungen geeignet ist, die einen coronaraktiven Wirkstoff aus der Gruppe der Nitate und weiterhin Neutralöl, das Treibgas und gegebenenfalls weitere in pharmazeutischen Spray-Zubereitungen übliche Hilfsstoffe enthalten. Die pharmazeutischen Spray-Zubereitungen der Erfindung zeichnen sich hierbei dadurch aus, daß sie den Wirkstoff in einer Menge von 0,3 bis 5 Gew.-%, das Neutralöl in einer Menge von 9 bis 75 Gew.-% und als einziges Treibgas 1,1,1,2-Tetrafluorethan (R134a) in einer Menge von 20 bis 60 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung als 100 Gew.-%, und gegebenenfalls ein pharmakologisch verträgliches Colösungsmittel aus der Gruppe der C₂- bis C₃-Alkohole und Ether mit 2 bis 9 C-Atomen mit der Maßgabe enthalten, daß das Treibgas bei Abwesenheit eines Colösungsmittels in einer Menge von maximal 40 Gew.-% enthalten ist.

Die erfindungsgemäßen Spray-Zubereitungen sind klare und homogene Mischungen. Trotz der an sich bekannten schlechten Lösungs- und Mischungseigenschaften des Treibgases R134a zeigen die erfindungsgemäßen Spray-Zubereitungen überraschenderweise auch bei längerer Lagerung keine Anzeichen einer Entmischung unter Bildung einer Phase aus Wirkstoff/Wirkstoffträgerlösungsmittel einerseits und einer auf den Boden des Sprühgefäßes abgesetzten flüssigen Treibgasphase andererseits. Mit den erfindungsgemäßen Spray-Zubereitungen läßt sich eine Vielzahl konstanter Sprühstöße erzielen, deren Qualität auch nach überwiegendem Aufbrauch der Zubereitung, z. B. nach Aufbrauch von mehr als 90% des Füllvolumens/Füllgewichtes und auch bei längeren Aufbrauchzeiträumen gut gewährleistet ist. Es wurden keine größeren Abweichungen in der versprühten Menge der Spray-Zubereitung pro Sprühstoß beobachtet. Der Wert für die relative Standardabweichung der einzelnen Sprühstoßgewichte liegt bei den erfindungsgemäßen Spray-Zubereitungen unter 5%, bei besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Spray-Zubereitungen sogar unter 3%. Hierdurch ist eine gute und konstante Dosierbarkeit der erfindungsgemäßen Spray-Zubereitungen über den gesamten Aufbrauchzeitraum gewährleistet. Durch die vorstehenden vorteilhaften Eigenschaften der erfindungsgemäßen Spray-Zubereitungen sind somit auch gute Voraussetzungen für eine gute und gleichmäßige Bioverfügbarkeit des coronaraktiven Wirkstoffes aus der Gruppe der Nitate bei der Anwendung der erfindungsgemäßen Spray-Zubereitungen gegeben.

Der Treibgas-Anteil beträgt in den erfindungsgemäßen Spray-Zubereitungen maximal 60 Gew.-%. Bevorzugt sind solche Spray-Zubereitungen der Erfindung, in denen der Treibgas-Anteil 30 bis 52 Gew.-% beträgt. In einer Variante der Erfindung, die als wesentliche Bestandteile der Spray-Zubereitung nur den Wirkstoff, das Neutralöl als Wirkstoffträger, aber kein Colösungsmittel enthalten, beträgt der Treibgasanteil sogar höchstens 40 Gew.-%. In einer vorteilhaften Ausgestaltung der Variante der erfindungsgemäßen Spray-Zubereitungen ohne Colösungsmittel beträgt daher der Treibgas-Anteil 30 bis 40 Gew.-%.

Als Wirkstoffträger wird in den erfindungsgemäßen Spray-Zubereitungen ein Neutralöl verwendet, worin der

coronaraktive Wirkstoff aus der Gruppe der Nitrate in Form einer öligen Lösung vorliegt. Als Öle (Neutralöl) können alle fetten Öle verwendet werden. Bevorzugt werden jedoch synthetische Triglyceride, deren Fettsäureanteil aus gesättigten C₈- bis C₁₇-Fettsäuren besteht. Diese Triglyceride, die auch als Miglyol-Typen bezeichnet werden, sind bevorzugte Neutralöle. Es können aber auch andere natürliche Öle eingesetzt werden, wobei allerdings solche Öle bevorzugt sind, die möglichst wenig ungesättigte Fettsäuren enthalten. Gegebenenfalls kann bei Ölen, die einen hohen Gehalt an ungesättigten Fettsäuren besitzen, der Anteil der ungesättigten Fettsäuren durch Hydrierung gesenkt werden, sofern diese für die Formulierung von erfindungsgemäßen Spray-Zubereitungen vorgesehen sein sollten. Der Anteil des Neutralöls in den erfindungsgemäßen Spray-Zubereitungen von coronaraktiven Wirkstoffen aus der Gruppe der Nitrate kann 9 bis 75 Gew.-% betragen. In bevorzugten Ausgestaltungen der Erfindung ist das Neutralöl in einer Menge von 15 bis 40 Gew.-%, insbesondere in einer Menge von 30 bis 40 Gew.-%, in den erfindungsgemäßen Spray-Zubereitungen enthalten.

In einer anderen Variante der Erfindung können die Spray-Zubereitungen von coronaraktiven Wirkstoffen aus der Gruppe der Nitrate ein ausgewähltes Colösungsmittel enthalten. Dieses Colösungsmittel kann in zweckmäßigen Ausgestaltungen dieser Variante der Erfindung zwar in einer Menge bis zu 50 Gew.-% in den erfindungsgemäßen Spray-Zubereitungen enthalten sein, doch werden in bevorzugten Spray-Zubereitungen dieser Variante der Erfindung die Colösungsmittel in einer Menge von deutlich unter 50 Gew.-% eingesetzt. Bevorzugte Spray-Zubereitungen mit Colösungsmittel enthalten hierbei das Colösungsmittel in Mengen von 10 bis 35 Gew.-%. Die Mengenangaben sind hierbei jeweils auf die gesamte Zubereitung als 100 Gew.-% bezogen. Das Mengenverhältnis von Colösungsmittel zum Wirkstoffträger Neutralöl wird in den bevorzugten Zusammensetzungen dieser Variante der Erfindung zweckmäßigerweise so bemessen sein, daß der Anteil des Neutralöls den Anteil des Colösungsmittels deutlich übersteigt. Zur Gruppe der ausgewählten, erfindungsgemäß verwendbaren Colösungsmittel zählen pharmazeutisch verträgliche C₂- bis C₃-Alkohole und Ether mit 2 bis 9 C-Atomen, wobei im Falle der Ether solche mit 4 bis 9 C-Atomen bevorzugt sind. Bevorzugte Beispiele für die verwendbaren Alkohole sind Ethanol und Isopropanol. Beispiele für bevorzugt verwendbare Ether sind Diethylether und Glykofurol (= Tetraglykol, Tetrahydrofurfurylethoxylat).

Der coronaraktive Wirkstoff kann in den erfindungsgemäßen Spray-Zubereitungen in Mengen von 0,3 bis 5 Gew.-% enthalten sein. In bevorzugten Ausgestaltungen der Erfindung ist der Wirkstoff in einer Menge von 0,3 bis 2,5 Gew.-% in den Spray-Zubereitungen enthalten. Die coronaraktiven Wirkstoffe aus der Gruppe der Nitrate können Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Pentaeritryltetranitrat, Nitroglycerin (Glyceroltrinitrat, GTN) sein. Bevorzugt sind Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat und Isosorbidmononitrat, insbesondere aber Nitroglycerin.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Spray-Zubereitungen, insbesondere die Nitroglycerin-Spray-Zubereitungen werden als Dosier-Aerosole zur Behandlung und Vorbeugung des Angina-pectoris-Anfalles, des frischen Herzinfarktes, des frischen Myokardinfarktes mit Links-Herz-Insuffizienz, chronischer Rechts-Herz-Insuffizienz, bei kardialen Lungenödem, bei chronischer Cor pulmonale und gelegentlich auch bei Asthma cardiacum, Coronarsklerose, spastischer Migräne und spastischen Gallenwegskolikolen eingesetzt. Hierzu werden bei beginnendem Anfall oder vor Anfall bzw. unmittelbar vor einer Belastung etwa 1 bis 3 Sprühstöße in die Mundhöhle versprüht. Gelegentlich ist auch ein Versprühen unter Inhalation vorgesehen. Die Menge der beim Versprühen freigesetzten Wirkstoffe aus der Gruppe der Nitrate wird hierbei einerseits durch die Art und Menge der Zusammensetzung bestimmt und andererseits auch durch die Größe des Sprühventils reguliert. Die Ausbringungsmenge der Sprayzubereitung kann im allgemeinen je nach verwendetem Dosierventil etwa 25 bis 100 mg bzw. µl und vorzugsweise 50 mg bzw. µl pro Sprühstoß betragen. Je nach Ventil und Sprayzusammensetzung kann somit die Wirkstoffmenge bis zu 5 mg Wirkstoff (100-µl-Ventil) betragen. Vorzugsweise werden Ventil und Sprayzusammensetzung so aufeinander abgestimmt sein, daß die pro Sprühstoß verabreichte Wirkstoffmenge z. B. im Fall von Nitroglycerin insbesondere 0,4 bis 0,6 mg beträgt und z. B. im Falle von Isosorbiddinitrat insbesondere 1 bis 2 mg beträgt. Der Wirkstoff wird hierbei bei buccaler, insbesondere bei sublingualer Anwendung direkt in der Mundhöhle resorbiert, so daß der Magen-Darm-Kanal umgangen wird.

Außer den zuvor genannten Hauptbestandteilen können die erfindungsgemäßen Spray-Zubereitungen gegebenenfalls weitere in pharmazeutischen Spray-Zubereitungen übliche Hilfsstoffe wie insbesondere Aromen und Geschmacksstoffe enthalten. Als Geschmacksstoffe können beispielsweise Pfefferminzöl und Menthol verwendet werden, wobei die Aromen bzw. Geschmacksstoffe in einer Menge von etwa 0,1 bis maximal 1 Gew.-%, vorzugsweise etwa 0,4 bis 0,6 Gew.-%, in den erfindungsgemäßen Spray-Zubereitungen enthalten sind.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Spray-Zubereitungen erfolgt in an sich bekannter Weise, in dem eine Lösung des Wirkstoffes in Neutralöl bzw. gegebenenfalls bei den colösungsmittelhaltigen Spray-Zubereitungen eine Lösung des Wirkstoffes im Colösungsmittel mit den übrigen Bestandteilen versetzt und vermischt wird. Die erhaltenen homogenen Mischungen werden in Spraydosen abgefüllt, die dann abschließend in an sich bekannter Weise über das Ventil mit dem Treibgas befüllt werden.

Bei der Herstellung von Nitroglycerin-Sprays wird üblicherweise von einer konzentrierten Lösung des Nitroglycerins in Neutralöl ausgegangen, die man durch weiteren Zusatz von Neutralöl bzw. gegebenenfalls auch von Colösungsmittel auf die gewünschte Nitroglycerinkonzentration einstellt. Seltener wird von Lösungen des Nitroglycerins in Alkohol ausgegangen. Die so erhaltenen Zusammensetzungen werden dann ebenfalls in Spraydosen eingebracht, die anschließend verschlossen und über das Ventil mit Treibgas aufgefüllt werden.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken. Soweit nicht anders angegeben, sind % immer Gew.-%.

Beispiele

Beispiel 1

Die in der nachfolgenden Tabelle 1 angegebenen Spray-Zubereitungen wurden wie folgt hergestellt und abgefüllt:

In einem Ansatzbehälter wurde die Wirkstofflösung (5% GTN in Miglyol oder 4% CTN in Ethanol) vorgelegt. Zur Einstellung der gewünschten Wirkstoffkonzentration wurde die Wirkstofflösung gegebenenfalls mit weiterem Miglyol und/oder Cosolvens versetzt. Bei Bedarf wurde noch Aroma untergemischt. Anschließend wurde die der Rezeptur entsprechende Menge der Wirkstofflösung in Spraydosen abgefüllt und diese mit dem Ventil verschlossen. Abschließend wurde mit Hilfe einer Aerosolfüllanlage das Treibgas R134a über das Ventil in die Spraydose eindosiert.

Man stelle so bspw. Spraydosen mit 16 ml Nutzinhalt und mit Dosierventilen von 50 µl für über 250 Hube her.

Beispiel 2

Die erfindungsgemäßen Spray-Zubereitungen des Beispiels 1 wurden auf ihre physikalische Stabilität (Homogenität, Stabilität gegen Phasenbildung) und physikalische Anwendungseigenschaften wie Versprühbarkeit und Dosierbarkeit überprüft. Alle Zusammensetzungen des Beispiels 1 erwiesen sich als homogen und zeigten keinerlei Neigung zur Phasenbildung bzw. Anzeichen von sich am Boden des Gefäßes absetzendem Treibgas.

Die Anzahl der mit einer Spraydose möglichen Sprühstöße hängt von der abgefüllten Menge der Sprayformulierung ab. Bei vollständiger Ausnutzung des zur Verfügung stehenden Füllvolumens waren z. B. bei Spraydosen mit 16 ml Nutzinhalt und mit 50 µl Dosierventilen beispielsweise weit über 250 Sprühstöße möglich. Die Aussprühmenge blieb hierbei über mehr als 90% des Füllvolumens/Füllgewichtes konstant.

Die Dosierbarkeit der erfindungsgemäßen Sprayzubereitungen wurde ermittelt, indem die Ausstoßmenge jedes einzelnen Sprühstoßes durch Rückwägung der Flasche registriert wurde und dazu über die Anzahl der Sprühstöße der Mittelwert, die Standardabweichung und die relative Standardabweichung bestimmt wurde.

Die Bewertung zur Versprühbarkeit und Dosierbarkeit ist ebenfalls in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1

Bestandteile	Zusammensetzungen in Gew.-%								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nitroglycerin	2,1	2,0	1,9	1,9	1,85	1,0	0,95	0,5	0,1
Miglyol	40,0	10,2	36,7	36,8	35,15	25,4	18,1	30,1	66,3
Ethanol	32,6	49,0	24,1	14,9	15,35	24,4	31,75	12,0	2,4
Isopropanol	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Diethylether	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Tetraglykol	—	—	—	—	—	—	—	—	—
R134a	25,3	38,8	37,3	46,4	47,65	49,2	49,2	57,4	31,2
Sprühbild*)	+	++	++	++	++	+++	+++	+++	++
Dosierbarkeit**)	++	++	+	++	+	+++	+	+++	++

*) Zur Charakterisierung des Sprühbildes wurde folgende Bewertung vorgenommen:

+++ sehr gutes Sprühbild mit sehr feinem Sprühnebel.

++ sehr gutes Sprühbild mit feinem Sprühnebel.

+ gutes Sprühbild.

**) Zur Charakterisierung der Dosierbarkeit wurde folgende Bewertung vorgenommen:

+++ Δ sehr konstanter Sprühstoß, Abweichung < 3% (Aussprühmenge).

++ Δ konstanter Sprühstoß, Abweichung < 5% (Aussprühmenge).

+ Δ konstanter Sprühstoß, aber gegebenenfalls etwas verringerte Ausstoßmenge nach Aufbrauch von mehr als 90% des Füllvolumens bzw. Füllgewichtes.

Fortsetzung Tabelle 1

Bestandteile	Zusammensetzungen in Gew.-%									5
	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Nitroglycerin	2,0	0,5	2,0	1,65	2,0	1,7	3,9	3,5	3,0	
Miglyol	37,9	9,2	38,0	31,65	38,0	32,5	74,8	66,1	57,7	
Ethanol	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Isopropanol	10,0	38,5	—	—	—	—	—	—	—	10
Diethylether	—	—	15,2	19,2	—	—	—	—	—	
Tetraglykol	—	—	—	—	10,25	14,7	—	—	—	
R134a	50,1	51,8	44,8	47,5	49,75	51,1	21,3	30,4	39,3	
Sprühbild*)	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	
Dosierbarkeit**)	++	++	++	++	++	++	+	+	+	15

*) Zur Charakterisierung des Sprühbildes wurde folgende Bewertung vorgenommen:

+++ sehr gutes Sprühbild mit sehr feinem Sprühnebel.

++ sehr gutes Sprühbild mit feinem Sprühnebel.

+ gutes Sprühbild.

**) Zur Charakterisierung der Dosierbarkeit wurde folgende Bewertung vorgenommen:

+++ sehr konstanter Sprühstoß, Abweichung < 3% (Aussprühmenge).

++ konstanter Sprühstoß, Abweichung < 5% (Aussprühmenge).

+ konstanter Sprühstoß, aber gegebenenfalls etwas verringerte Ausstoßmenge nach Aufbrauch von mehr als 90% des Füllvolumens bzw. Füllgewichtes.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Spray-Zubereitung, enthaltend einen coronaraktiven Wirkstoff aus der Gruppe der Nitrate und weiterhin Neutralöl, Treibgas und gegebenenfalls weitere in pharmazeutischen Spray-Zubereitungen übliche Hilfsstoffe, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Wirkstoff in einer Menge von 0,3 bis 5 Gew.-%, das Neutralöl in einer Menge von 9 bis 75 Gew.-% und als einziges Treibgas 1,1,1,2-Tetrafluorethan (R134a) in einer Menge von 20 bis 60 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung als 100 Gew.-%, und gegebenenfalls ein pharmakologisch verträgliches Colösungsmittel aus der Gruppe der C₂- bis C₃-Alkohole und Ether mit 2 bis 9 C-Atomen enthalten ist, mit der Maßgabe, daß das Treibgas bei Abwesenheit eines Colösungsmittels in einer Menge von maximal 40 Gew.-% enthalten ist.

2. Spray-Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgas 1,1,1,2-Tetrafluorethan (R134a) in einer Menge von 30 bis 52 Gew.-% enthalten ist.

3. Spray-Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Neutralöl in einer Menge von 15 bis 40 Gew.-%, insbesondere von 30 bis 40 Gew.-% enthalten ist.

4. Spray-Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Colösungsmittel in einer Menge bis zu 50 Gew.-%, vorzugsweise in einer Menge von 10 bis 35 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zubereitung als 100 Gew.-%, enthalten ist.

5. Spray-Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in einer Menge von 0,3 bis 2,5 Gew.-% enthalten ist.

6. Spray-Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat oder Isosorbidmononitrat, vorzugsweise Nitroglycerin ist.

— Leerseite —